

**LAPORAN AKHIR PENELITIAN
SKIM RISET DASAR
DIPA FAKULTAS**



**PENINGKATAN EFEK HIPOGLIKEMIK KOKRISTAL GLIKLAZID PADA
TIKUS DENGAN BEBERAPA FORMULASI**

TIM PENGUSUL

- 1. Rahmi Yosmar, M. Farm, Apt (NIDN 0017108503) (Ketua)**
- 2. Prof. Dr. Erizal Zaini, M.Si, Apt (NIDN 0010047304) (Anggota)**
- 3. Nindya Alisya Putri (BP 1511011034) (Anggota)**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS
OKTOBER 2019**

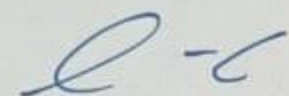
HALAMAN PENGESAHAN PENELITIAN

Judul Penelitian	:	Peningkatan Efek Hipoglikemik Kokristal Gliklazid pada Tikus dengan Beberapa Formulasi
Kode>Nama Rumpun Ilmu	:	402/ Farmakologi dan Farmasi Klinik
Ketua Peneliti	:	
a. Nama Lengkap	:	Rahmi Yosmar, M.Farm Apt
b. NIDN	:	0017108503
c. h-index (Scopus)	:	1
d. Program Studi	:	Farmasi
e. Nomor HP	:	08126757874
f. Alamat e-mail	:	rahmi.yosmar@gmail.com / rahmiyosmar@phar.unand.ac.id
Anggota Peneliti (1)	:	
a. Nama Lengkap	:	Prof. Dr. Erizal Zaini, M.Si, Apt
b. Perguruan Tinggi	:	Fakultas Farmasi Universitas Andalas
Anggota Peneliti (2)	:	
a. Nama Lengkap	:	Nindya Alisya Putri
b. BP	:	1511011034
Penelitian Tahun ke	:	1
Biaya Penelitian	:	Rp . 35.000.000,00

Padang, 4 Oktober 2019

Mengetahui
Ketua Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Farmasi, Universitas Andalas

Ketua Peneliti,



Lili Fitriani, M.Pharm.Sc., Apt.
NIP. 198507172009122003



Rahmi Yosmar, M. Farm, Apt.
NIP. 198510172010122005

Menyetujui
Dekan Fakultas Farmasi, Universitas Andalas



Prof. Dr. Fatma Sri Wahyuni, Apt.
NIP. 197404132006042001

RINGKASAN

Gliklazid merupakan obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea generasi kedua yang digunakan pada terapi panjang dari diabetes mellitus tipe NIDDM (Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) (3). Gliklazid bekerja dengan meningkatkan jumlah insulin yang dikeluarkan pankreas dan membantu tubuh menggunakan insulin dengan lebih efisien (4). Gliklazid memiliki sifat praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam metilen klorida, larut dalam aseton, agak larut etanol 96%, mudah larut dalam diklormetana (3). Gliklazid diabsorpsi baik melalui saluran cerna tetapi kadar maksimum gliklazid dalam serum sangat kecil, yaitu 0,66 mg/L dengan waktu maksimum 12 jam (7). Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), Gliklazid termasuk dalam obat kelas biofarmasetika II dimana senyawa dalam kelas ini memiliki permeabilitas yang tinggi dan kelarutan yang rendah (8).

Peningkatan kelarutan gliklazid telah dilakukan dengan berbagai cara, diantaranya adalah dengan pembentukan kompleks inklusi menggunakan siklodekstrin dapat meningkatkan kelarutan gliklazid (9). Pembentukan dispersi padat gliklazid dengan polivinil pirolidon K-30 (PVP K-30) dan tween 80 dapat membantu meningkatkan laju disolusi gliklazid (7). Penggunaan natrium lauril sulfat pada pembuatan mikropartikel gliklazid *self-emulsifying* dapat menurunkan ukuran partikel, derajat kristalinitas serta meningkatkan kelarutan dan kecepatan disolusi gliklazid (10).

Salah satu metoda untuk meningkatkan laju pelarutan dan ketersediaan hayati obat yang menarik, sederhana, serta akhir-akhir ini dikembangkan adalah teknik kokristal (11). Pembentukan kokristal didefinisikan sebagai kompleks kristal dari dua atau lebih konstituen molekul yang terikat bersama-sama dalam kisi kristal melalui interaksi nonkovalen terutama ikatan hidrogen. Pembentukan kokristal dapat memperbaiki kelarutan, laju disolusi, bioavailabilitas serta stabilitas zat aktif. Metode pembentukan kokristal yang sering digunakan adalah metode pelarutan dan metode *grinding* (12).

Pada penelitian sebelumnya, telah dilakukan pembentukan kokristal gliklazid dengan koformer asam suksinat dan asam malat ditemukan dapat meningkatkan kelarutan yang relatif tinggi terhadap gliklazid (14). Pada penelitian lainnya dilakukan peningkatan kelarutan gliklazid melalui pembentukan kokristal gliklazid dengan trometamin menggunakan metode *solvent evaporation* (15).

Pembentukan kokristal melibatkan penggabungan zat aktif obat dengan molekul lain dalam sebuah kisi kristal yang disebut agen kokristalisasi atau koformer (16). Pada penelitian ini digunakan tiga koformer yaitu Piperin, *N-Methyl-D-glucamine*, dan L-Arginin menggunakan metode *Solvent Drop Grinding*. Piperin merupakan senyawa golongan alkaloid yang memiliki titik lebur 135 °C (17). Sebelumnya, penggunaan piperin pada dosis 20 mg/ kgBB mencit memiliki efek dapat menurunkan kadar glukosa darah. *N-Methyl-D-glucamine* merupakan basa organik yang digunakan sebagai agen pengatur pH dari peningkatan kelarutan suatu zat (20). Pada penggunaan sebelumnya, *N-Methyl-D-glucamine* telah berhasil meningkatkan kelarutan ketoprofen (21). L-Arginin merupakan asam amino proteinogenik esensial yang memiliki kecenderungan basa yang cukup tinggi. Sebuah penelitian menunjukkan L-Arginin memiliki efek farmakologi sebagai vasodilator (22).

Berdasarkan uraian diatas, penelitian ini diharapkan dapat membandingkan waktu permulaan tindakan (*onset of action*) dan durasi efek hipoglikemik dari kokristal Gliklazid dengan koformer Piperin, *N-Methyl-D-glucamine*, dan L-Arginin terhadap kadar glukosa darah tikus jantan yang diinduksi dengan aloksan. Kadar glukosa darah tikus diukur dari waktu ke waktu dan dipantau secara rutin. Kadar serum glukosa ditentukan menggunakan kit glukosa colorimetri dengan metode GOD-PAP (43). Kadar glukosa diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV-visible pada panjang gelombang 505 nm. Prinsipnya glukosa ditentukan setelah terjadi proses oksidasi enzimatis dengan adanya glukosa oksidase membentuk warna merah violet.

Berdasarkan hasil uji disolusi, terlihat bahwa multikomponen kristal dapat meningkatkan laju disolusi gliklazid dibandingkan dengan gliklazid murni. Rata-rata % gliklazid yang terlarut pada menit ke-60 dalam gliklazid murni, multikomponen kristal gliklazid – piperine, multikomponen kristal gliklazid – arginine, dan multikomponen kristal gliklazid – N-methyl glucamine adalah $35,25 \pm 1,48$; $42,70 \pm 0,52$; dan $36,78 \pm 1,27$, dan $43,55 \pm 1\%$.

Persentase penurunan kadar glukosa darah pada multikomponen kristal gliklazid – piperine jam ke-3, 6, 12, dan 24 adalah 6,11%; 8,72%; 11,34%; dan 8,47%. Pada multikomponen kristal gliklazid – arginine jam ke-3, 6, 12, dan 24 adalah 1%; 2,03%; 3,35%; dan 3,05%. Pada multikomponen kristal gliklazid – N-methyl glucamine jam ke-3, 6, 12, dan 24 adalah 6,67%; 9,39%; 12,03%; dan 9,17%.

Dari hasil analisis statistik ANOVA dua arah didapatkan bahwa multikomponen kristal gliklazid-piperin dan multikomponen kristal gliklazid- N-methyl glucamine berpengaruh secara bermakna terhadap penurunan kadar glukosa darah namun tidak memiliki perbedaan yang nyata dengan kelompok gliklazid.